

ORALE ANTIDIABETIKA ALS AUSLÖSENDES MOMENT
VON POLYNEUROPATHIEN BEI DIABETES MELLITUS

BERNHARD RATHAY

*Diss
München
1904*

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Orale Antidiabetika als auslösendes Moment von Poly-
neuropathien bei Diabetes mellitus?
Eine Literaturübersicht.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Rathay
aus
Giengen
1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Láhoda

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1984

1. Komplikationen des Diabetes mellitus
2. Definition der "Neuritis" beim Diabetiker und der "Diabetischen Neuropathie"
 - 2.1. "Neuritis" beim Diabetiker
 - 2.2. "Diabetische Neuropathie"
3. Polyneuropathien durch orale Antidiabetika beim Tier
 - 3.1. Glibenclamid als Verursacher
4. Polyneuropathien durch orale Antidiabetika beim Menschen
 - 4.1. Aussagen gegen die Entstehung von Polyneuropathien durch Gabe von oralen Antidiabetika
5. Angriff der oralen Antidiabetika auf das ZNS
 - 5.1. Zentralnervöse Erscheinungen des Glycodiazin
 - 5.2. Störungen des ZNS durch Tolazamid
 - 5.3. Menière durch Biguanide hervorgerufen
 - 5.4. Exkurs
 - 5.4.1. Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe
 - 5.4.2. Wirkungsmechanismus der Biguanide
 - 5.5. Toxische Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika zentral ausgelöst
 - 5.6. Sulfonylharnstoffe, insbesondere Chlorpropamid, Nebenwirkungen auf das ZNS
 - 5.7. Chlorpropamid/Carbutamid, Auswirkungen auf das ZNS

6. Störungen am Zentralnerven- und am peripheren Nervensystem
 - 6.1. Störungen durch Tolbutamid, Carbutamid und Chlorpropamid
 - 6.2. Störungen durch Carbutamid (Fall 1)
 - 6.3. Störungen durch Carbutamid (Fall 2)
7. Orale Antidiabetika als Verursacher von Polyneuropathien
 - 7.1. Nadisan(BZ 55) 1.Fall
 - 7.2. Nadisan(BZ 55) 2.Fall
 - 7.3. Nadisan(BZ 55) 3.Fall
 - 7.4. Carbutamid(1.Fall)/Chlorpropamid
 - 7.5. Carbutamid(2.Fall)
 - 7.6. Sulfonylharnstoffe
 - 7.7. Glibenclamid (Hb 419) 1. Fall
 - 7.8. Glibenclamid (Hb 419) - fraglicher Befund
8. Diskussion
9. Zusammenfassung
10. Abstract

Orale Antidiabetika als auslösendes Moment
von Polyneuropathien bei Diabetes mellitus?

1. Komplikationen des Diabetes mellitus

Die Komplikationen des Diabetes mellitus sind hinlänglich bekannt: Retinopathie, Glomerulosklerose, Koronarsklerose, Arteriosklerose der Nierengefäße, Cerebralsklerose, Sklerose der Beinarterien, Gefäßveränderungen an Haut, Muskulatur, Conjunctiva, Placenta, Skelett und Neuropathien. Polyneuropathien sind nicht eine unter vielen Komplikationen des Diabetes mellitus, sondern wie die retrospektive Studie der Universitäten Frankfurt/Main und Göttingen(90) aus den Jahren 1971/72 zeigt, zu 80% bei Diabetikern vertreten. Die Frage erhebt sich nun, ob diese Polyneuropathien nicht nur durch die schlechte Stoffwechsellage und andere Faktoren, sondern auch durch die Gabe von oralen Antidiabetika verursacht werden können. In der Literatur sind einige Fälle aufgetaucht, die dies nicht von vorneherein verneinen. Im folgenden wird die Problematik dieser Frage näher untersucht.

2. Definition der "Neuritis beim Diabetiker" und der "Diabetischen Neuropathie"

Bevor dies geschieht, soll zunächst aufgezeigt werden, was man unter "Neuritis beim Diabetiker" und unter diabetischer Polyneuropathie versteht.

2.1. "Neuritis beim Diabetiker"

Unmittelbar von der diabetischen Stoffwechselstörung abhängige Erscheinungen sind Pruritus, Hautbrennen, Neuralgie, Myalgien, Wadenkrämpfe und Muskelfaszikulationen. Es treten sensible Neuritiden, lokale Neuralgien und Parästhesien sowie reversible Monoparesen auf. Von Erbslöh und Schrader (32) werden diese lokalen peripheren Nervenstörungen als "Neuritis beim Diabetiker" bezeichnet. Ungeachtet dieser Aussagen soll hier dieser Begriff nicht verwendet werden, nicht zuletzt weil es viele Autoren gibt, die keine Unterscheidung zwischen Polyneuropathie und Polyneuritis vornehmen und für beide den "Überbegriff" Polyneuropathie verwenden. Die in Zitaten früherer Arbeiten erwähnte Ausdrucksweise "Polyneuritis, Neuritis", wurde verständlicherweise beibehalten, um die Originalität zu gewährleisten.

2.2. " Diabetische Neuropathie"

Die auftretenden Symptome bei der diabetischen Polyneuropathie sind überwiegend sensibler bzw. vegetativer, ganz selten motorischer Natur. Die sensiblen Ausfallserscheinungen sind symmetrisch an den Extremitäten zu finden. Die dabei auftretenden Parästhesien werden als " Ameisenlaufen, Brennen der Fußsohlen oder Taubheitsgefühl angegeben. Typisch ist der Nachtschmerz, verursacht durch die warme Bettdecke" (69,92). Als vegetative Störungen sind die Blasenatonie mit Restharn, Obstipation oder gehäufte Durchfälle als auch Störungen der Schweißsekretion zu verzeichnen. Motorische Ausfälle treten primär an den Augenmuskeln auf. Die Polyneuropathien sind in der Regel langsam progredient.

3. Polyneuropathien durch orale Antidiabetika beim Tier?

Nachdem die Polyneuropathie beim Diabetes mellitus soweit begrifflich abgeklärt ist, soll jetzt die Frage untersucht werden, ob und inwieweit es überhaupt durch orale Antidiabetika zu Polyneuropathien kommt?

3.1. Glibenclamid als Verursacher?

Die Tierversuche, durch orale Antidiabetika Polyneuropathien zu setzen, fielen fast alle negativ aus. Als Beispiele mögen die von Hebold et al. (40) mit Glibenclamid durchgeführten Untersuchungen dienen. "Die an insgesamt 560 Ratten durchgeführten Untersuchungen ergaben weder klinisch, klinisch-chemisch, hämatologisch, neurologisch, ophthalmologisch, morphologisch oder histologisch einen Hinweis auf substanzbedingte Schädigungen".

Bänder et al. (5) berichten jedoch von Erregungszuständen mit Krämpfen die durch Überdosen von D 860 bei Mäusen und Ratten hervorgerufen werden konnten. Schneider J. (88) meint jedoch, die auffälligsten Symptome bei Mäusen, Ratten, Katzen und Hunden hervorzurufen durch hohe Gaben von Chlorpropamid, seien allgemeine Schwäche, mit Ataxie und Koordinationsstörungen einhergehend.

4. Polyneuropathien durch orale Antidiabetika beim Menschen?

Da der Tierversuch kaum konkrete Ergebnisse zum angeführten Thema beisteuern konnte, wurden als nächstes Untersuchungen am Menschen analysiert, orale Antidiabetika als Auslöser von Polyneuropathien?

4.1. Aussagen gegen die Entstehung von Polyneuropathien durch Gabe von oralen Antidiabetika

Für viele Autoren sind die oralen Antidiabetika keine Verursacher von Polyneuropathien. Es seien hier nur einige von ihnen erwähnt.

Gustav Kuschinsky und Heinz Lüllmann(53) schreiben nichts von neuropathogenen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika bei Diabetes mellitus. Ebenso werden in dem Skriptum" Lehrhilfen für Arzneiverordnungen mit Rezeptierkurs "(49), keinerlei Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika als Verursacher von Polyneuropathien angegeben.

Weiters wird in dem Buch von Habermann und Löffler, " Spezielle Pharmakologie als Basis der Arzneitherapie" (34) mit keinem Wort eine eventuelle polyneuropathische Wirkung der oralen Antidiabetika erwähnt.

5. Angriff der oralen Antidiabetika auf das ZNS(Zentralnervensystem)

Schädigen orale Antidiabetika also doch nicht die Nerven? Oder greifen sie nur das zentrale Nervensystem an und verschonen die peripheren Bereiche?

Mit den folgenden Ausführungen über Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) durch orale Antidiabetikagaben, sollen die oben aufgeworfenen Fragen näher beleuchtet werden.

5.1. Zentralnervöse Erscheinungen durch Glycodiazin

Für Hans Haller und Stanley Ernest Strauzenberg(37) sind die Nervenstränge bei vielen Diabetikern ein " locus majoris irritabilitatis ". Wenn schon das Nervensystem erhöht reizbar ist beim Diabetiker, warum sollte dies nicht auch durch orale Antidiabetika geschehen können? So werden vom Glycodiazin zentralnervöse Erscheinungen berichtet: " Three patients became euphoric,dizziness was noted twice" und " one patient suffered from " shooting pains " in hands and arms". (Bank,8),vergleiche auch Roe,(84).

5.2. Störungen des ZNS durch Tolazamid

Ebenso treten bei Tolazamid " nervousness,vertigo, insomnia, lethargy,drowsiness,weakness,and fatigue " auf.(Council on Drugs,(17).

5.3. Menière, durch Biguanide hervorgerufen

Von Koopmann, C. (51), wird ein durch Biguanide hervorgerufener M. Menière geschildert. Damit tauchen zum ersten Mal Biguanide, orale Antidiabetika, als Verursacher von ZNS-Erscheinungen auf. Hier sei ein kurzer Ausflug in den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe und Biguanide gestattet.

5.4. Exkurs

5.4.1. Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe

Die Sulfonylharnstoffe steigern die Insulinsekretion der B-Zellen; an den Plasmaeiweißkörper gebundenes und dadurch inaktiviertes Insulin (über 50% des Insulin sind gebunden) wird durch die genannten Pharmaka aus dieser Verbindung freigesetzt und dadurch reaktiviert. Voraussetzung für die Wirkung von Sulfonylharnstoffen ist die Anwesenheit von Insulin.

5.4.2. Wirkungsmechanismus der Biguanide

Der Wirkungsmechanismus der Biguanide ist nicht bekannt. Man nimmt an, daß die Biguanide die periphere Glukoseverwertung - zumal der Muskulatur - verstärken.

Des weiteren sollen sie die Glukoneogenese in der Leber hemmen. Bei Gesunden kommt es durch Biguanide zu keiner Blutzuckersenkung. Nach J. Mirouze (70) sollen sie Appetitlosigkeit induzieren und die Absorption von Glukose im Gastrointestinaltrakt stören, sowie die anaerobe Glykolyse in der Peripherie stimulieren.

5.5. Toxische Nebenwirkungen, zentral ausgelöst?

Stötter, G. (51) fragt sich, ob die von ihm als toxische Erscheinungen eingestufteten Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika nicht doch zentral ausgelöst sind.

5.6. Sulfonylharnstoffe, Chlorpropamid -Nebenwirkungen auf das ZNS

Zentralnervöse Störungen stehen auch bei den von Haller, H. (37) beschriebenen Fällen im Vordergrund. Er schreibt: "Schneider sah nur bei sehr hohen Dosen von Chlorpropamid im Rattenversuch EEG-Veränderungen, die wahrscheinlich nicht dem Präparat, sondern der Hypoglykämie zuzuschreiben sind". Andere leichte Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem, die aber

anscheinend nicht direkt durch das Pharmakon selbst, sondern u.U. nur durch die ausgelösten Regulationen hervorgerufen werden, sind häufiger zu beobachten. Jedoch gehen diese in den meisten Fällen trotz Fortsetzung der Sulfonylharnstofftherapie spontan zurück. So wird namentlich bei Beginn der Therapie nicht selten über Kopfdruck, Ohrensausen und Benommenheit geklagt. Achelis und Hardebeck (1) fanden bei vegetativ labilen weiblichen Patienten in einzelnen Fällen flüchtig zentralnervöse Herdsymptome und sahen Patienten, bei denen eine gewisse Somnolenz zu beobachten war. Auch Ridolfo und Kirteley (83) erwähnen einen Fall von "mental clouding" bei Einleitung der Sulfonylbehandlung. Turkington (102) äußert sich zu drei weiteren Fällen, bei denen die Gabe von oralen Antidiabetika zu Encephalopathien führte.

- 5.7. Biguanide, Carbutamid, Chlorpropamid, Glibornurid, Glipizid, Glliquidon, Glisoxepid-Auswirkungen auf das ZNS

Von Greenhouse (32) wurden bei Beginn der Behandlung Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie, Konzentrationsverlust, Nervosität, Unruhe und Schlaflosigkeit, berichtet.

Es konnten auch Auswirkungen auf die Stimmungslage, verursacht durch Chlorpropamid, festgestellt werden. Zwei von Jackson und Oakley(44) behandelte Patienten bekamen eine depressive Psychose, die nach dem Absetzen des Medikamentes verschwand.

Auch Walker(106) berichtet von Depression und Schlaflosigkeit bei einem Mann, der andererseits sehr von der Antidiabetikabehandlung angetan war, da sie ihn von der Glukosurie befreite.

Durch Glibenclamid können Anorexia nervosa, Kopfschmerzen und Nervosität ausgelöst werden(Pannekoek,76).

Die Biguanide verursachen als auffallenste Nebenwirkung eine Laktatazidose (Deutsches Ärzteblatt (2),Haslbeck(38, 39),Matz (62),Plouvier(78),Verdonck(105) ,können aber auch zentralnervöse Erscheinungen wie etwa einen M.Menièrè (51) oder Kopfschmerzen(38) bewirken.

Die geringste Rate an Nebenwirkungen zeigen Glibenclamid, Glibornurid,Gliquidon,Glipizid und Glisoxepid,wobei allerdings auch hier die schon oben erwähnten zentralnervösen Veränderungen in Erscheinung treten können.

Von Ataxien und Muskelschwächen, die nicht selten bei Sulfonylharnstoffbehandlung auftreten, spricht John Mallins(59): " The side effects is thought to be due to a direct action of the drug on central nervous system (Skinner et al. 1959) and may disappear when dose is reduced." .

6. Störungen am ZNS als auch am peripheren Nervensystem

Nach den bisher gemachten Aussagen, scheint nur das ZNS Ausgangs- und Angriffspunkt für die oralen Antidiabetika zu sein. Im folgenden sollen Autoren zu Wort kommen, die auch peripher-nervöse Veränderungen bei oraler Antidiabetikagabe feststellen konnten.

6.1. Störungen durch Tolbutamid, Carbutamid, Chlorpropamid

Joseph Dipalma(21) stellt zwar auch wieder zentralnervöse Symptome wie Muskelschwäche, Schwindel, Ataxie und geistige Verwirrung fest (übrigens nach Gabe von 750 mg Chlorpropamid/die), aber er beobachtete noch folgendes: "Sensitivity reactions have been described with all drugs. Their incidence is about 1.5 per cent among Tolbutamide and about 5 per cent in carbutamide treated patients". Leider wird nichts gesagt, welcher Art diese "sensitivity reactions" waren, man darf aber wohl Parästhesien hier mit einbringen, was in den Symptomenkomplex Polyneuropathie fallen würde.

6.2. Störungen durch Carbutamid (Fall 1)

In ähnliche Richtung geht ein Bericht von H. Haller und Stanley Ernest Strauzenberg(37), die von Purtscher(81) erzählen, der eine Patientin mit Carbutamid behandelte und dadurch bei dieser Überästhesien der Wange, der Zunge und des linken Beines feststellte. Als das Carbutamid abgesetzt wurde, besserte sich der objektive Befund.

6.3. Carbutamid (Fall 2)

Csapô und Hodi (18) stellten bei 12 Patienten eine Verschlechterung einer bestehenden Polyneuropathie fest. Sie meinen aber, daß dies auch bei Diät allein oder durch Insulintherapie gekoppelt mit Diät, passieren könne. Für sie ist daher die Verursacherfrage völlig offen.

7. Orale Antidiabetika als Verursacher von Polyneuropathien

Wenn bei den eben angeführten Beispielen die Frage noch offen war, ob die aufgetretenen Neuropathien

von oralen Antidiabetika herrühren, so kann bei den folgenden Ausführungen nicht mehr an der Verursacherrolle der oralen Antidiabetika gezweifelt werden. Elektromyogramme oder Glukosebelastungstests zur Objektivierung der Aussagen, sind bei keinem der Autoren angegeben.

7.1. Nadisan (BZ 55) 1.Fall

Interessante Fälle schildert H.Wild(108),der seine Patienten mit BZ 55 (Nadisan) behandelte. Er weiß,daß Mitteilungen über nervöse Komplikationen nach BZ 55(Nadisan) bisher (1959) recht spärlich sind. Andererseits sei aber die Neurotoxozität einzelner Sulfanilamide seit der Sulfonamid-Ära allgemein bekannt. Er weist auf Fälle von Polyneuropathien hin, die von anderen Autoren erkannt wurden,wie "allergische Encephalomyelitis", (Bartelheimer,9),Maier(57) und "Neuritis optica", (Purtscher,81) über die später noch zu sprechen sein wird. Zunächst aber zurück zu H. Wild(108) und einem seiner Fälle.

Eine 73-jährige Patientin bekommt nach 2-jähriger Insulintherapie erstmals 1 Tbl. Nadisan täglich.Ihr Diabetes mellitus ist seit Jahren bekannt.Sie hatte unter der Insulintherapie keinerlei Zeichen von Neuropathien.

Acht Monate nach Umstellung auf Nadisan wird die Patientin wegen ischialgiformer Beschwerden im linken Bein aufgenommen.

Es finden sich erstmals neurologische Abweichungen (fehlende ASR, die auf eine sich entwickelnde diabetische Neuropathie bezogen werden...). Etwa ein Jahr später, also ca 1 3/4 Jahre nach Beginn der Nadisanbehandlung, entwickeln sich polyneuropathische Symptome in Form einer Teilparese des rechten Beines und Areflexie und Hyperreflexie beider Beine.

Bei zwei weiteren Fällen konnte H. Wild unter Nadisan- bzw. Invenolbehandlung ebenfalls neurologische Auffälligkeiten konstatieren, die in ein polyneuropathisches Syndrom ausarteten." im einzelnen wurden beobachtet: Schlaffe Paresen bzw. Paraplegie, Areflexie ohne grobe motorische Ausfälle, Sensibilitätsausfälle vom strumpfförmigen, segmentalen und fleckförmigen Typ unter Beteiligung der Oberflächen- und Tiefensensibilität und sensible Reizsymptome".

Der Verlauf der Polyneuropathie konnte durch Absetzen von Nadisan günstig beeinflußt werden. H. Wild meint weiterhin: "Die hier beobachteten peripheren Nervenschäden können auch nicht einer " Verwilderung des Diabetes" zur Last gelegt werden." Und abschließend sagt er: "Auf Grund unserer Beobachtungen muß die Ursache dieser neuropathischen Komplikationen in einer Überempfindlich-

keit bestimmter Patienten gegen BZ 55 erblickt werden. Hierbei handelt es sich weniger um eine echte Allergie als um eine erhöhte Vulnerabilität des Organismus gegen Sulfonylharnstoff ohne Kriterien einer echten Antigen-Antikörperreaktion".

7.2. Nadisan (BZ 55) 2.Fall

Ein weiterer Fall wurde von Ernest Purtscher (81) beobachtet. Er behandelte einen Patienten ebenfalls mit BZ 55 (Nadisan); dabei traten toxisch-allergische Beschwerden auf wie Kopfschmerzen, Rhinitis, Darmbeschwerden und Parästhesien. Interessant war eine Erscheinung am Auge: " Der Fundus beider Augen zeigte das Bild einer Stauungspapille, wobei dahingestellt werden soll, inwieweit ein erhöhter intrakranieller Druck oder eine direkte allergische Gefäßaffektion die Ursache des Papillenödems war. Jedenfalls waren die in unserem Falle sichtbaren Veränderungen nicht von der Art, wie sie für eine diabetische Retinopathie bezeichnend sind, sondern nur dem Ödem der Papille und Netzhaut zugeordnet". Nach Absetzen des Invenols (BZ 55) verschwanden alle Beschwerden, womit für Purtscher der ursächliche Zusammenhang bewiesen ist.

7.3. Nadisan (BZ 55) 3. Fall

Bei dem von Domanowsky(22) geschilderten Fall handelt es sich um eine 58-jährige Patientin, bei der seit geraumer Zeit ein Diabetes mellitus besteht. Sie wurde mit BZ 55 eingestellt. Auf Grund der BZ 55-Behandlung bekam die Patientin eine Hautallergie und wenig später zeigten sich Sensibilitätsstörungen, schlaffe Lähmungen, Blasen- und Mastdarmstörung, sowie Hirnnervensymptome.

Domanowsky fährt fort: " Es stellt sich zunächst die Frage, ob es sich bei dieser Polyneuritis um eine diabetische Neuritis oder um eine allergische Reaktion - oder um eine Mischform von beiden - gehandelt hat. Die diabetische Polyneuritis kann ausgeschlossen werden, da es sich im vorliegenden Fall um einen leichten Diabetes gehandelt hat, der erst wenige Wochen vor Auftreten polyneuritischer Symptome entdeckt wurde; dabei hat die Anamnese keinen Hinweis auf ein längeres Bestehen der diabetischen Kohlenhydratstoffwechselstörung geboten. Noch wesentlicher ist der Umstand, daß die diabetische Polyneuritis in der Regel gar keine derart foudroyante Entwicklung zeigt, wie sie unsere Patientin geboten hat. Die generelle Möglichkeit der Entstehung allergisch bedingter Polyneuritiden ist nach den Mitteilungen von Vogel, Panter u.a. zu bejahen. Panter, der sich eingehend

mit der allergischen Polyneuritis beschäftigt hat, betont, " grundsätzlich ist das Nervensystem im Rahmen der allergischen Reaktion anerkannt" und wenn im Rahmen eines eindeutigen Serumexanthems eine Polyneuritis auftritt, so ist deren allergische Genese so gut wie bewiesen".

" Wenn es sich in unserem Falle auch nicht um ein Serumexanthem gehandelt hat, so glauben wir uns doch auf Grund der zeitlichen Aufeinanderfolge von Arzneimittel-exanthem und Polyneuritis zu einem Analogieschluß berechtigt. Gerade die foudroyante Entwicklung der Erkrankung zeigt den für die allergischen Reaktionen typischen Verlauf. Aus diesem Grunde glauben wir auch nicht an eine wesentliche Mit- oder Teilursache des Diabetes beim Zustandekommen der Polyneuritis".

Domanowsky möchte auch unterstreichen, daß diese von ihm geschilderte Symptomatik sich nicht von der üblichen Polyneuritis oder von der allergischen Polyneuritis unterscheidet. Goor und Schreuder(31) berichten nämlich über drei Fälle von Polyneuropathie nach oralen Antidiabetika, die eine besondere Verlaufsform aufwiesen.

7.4. Carbutamid,Chlorpropamid (1. Fall)

In einer Liste über Medikamente, die Neuro-
pathien auslösen, erwähnt K. Mayer (63) die Antidia-
betika Carbutamid und Chlorpropamid. Er schreibt: "Sie
führen zu Strukturschäden der peripheren Nerven und zu
Funktionseinbußen mit entsprechenden sensiblen,
motorischen bzw. sensorischen Ausfällen. Der Beginn
ist oft symmetrisch: Sensible Mißempfindungen, auch
Sponatanschmerzen, an den Füßen häufig als "Burning Feet".
Außerdem werden Gehschwäche und Gangunsicherheit an-
gegeben. Paresen sind, wenn sie auftreten, vom
schlaffen Typ".

Viele Symptome also, die zum großen Teil in den
polyneuropathischen Bereich fallen. Welche neuro-
pathischen Erscheinungen Carbutamid und Chlorpropamid
genau auslösen, weiß Mayer K. nicht zu sagen, aber
die Tatsache, daß sie welche auslösen, ist für
ihn unbestritten.

7.5. Carbutamid 2.Fall

Carbutamid ist weiterhin höchstwahrscheinlich schuld an einer von Bartelheimer (8) beobachteten Encephalomyelitis, die tödlich endete.

7.6. Sulfonylharnstoffe

Auch für Hoff F.(43) sind die bei zwei Kranken aufgetretenen Polyneuropathien auf Sulfonylharnstoffpräparate zurückzuführen. " Da das Stoffwechselleiden bei beiden Fällen erst seit wenigen Monaten bestand, hielten wir hier eine diabetische Polyneuritis für weniger wahrscheinlich".

7.7. Glibenclamid 1.Fall

Die von Versuchen mit Glibenclamid Hb 419 erfaßten neurologischen Nebenwirkungen sind noch nicht so gut abgeklärt. Schneider T. und Lopis S.(89) weisen zwar auf einen Fall von schwerer Neuropathie durch Glibenclamid hin, dem steht aber die Aussage von Vandeweghe M. und Vermeulen A.(104) entgegen.

7.8. Glibenclamid - fraglicher Befund

Sie sind sich nicht sicher, ob das orale Antidiabetikum Glibenclamid Hb 419 die bei einer 64-jährigen Frau beobachtete Polyneuropathie hervorgerufen hat, obwohl man es auf Grund der medikamentösen Therapie vermuten könnte. Es wurden nämlich nach Absetzen des Hb 419 und Einstellung des Diabetes mellitus auf Insulin, Besserungen der Polyneuropathie festgestellt.

" Hoewel het polyneurisbeeld hierna progressief verbeterde, is het uiteraard niet uit te maken of het orale antidiabeticum in de genese van dit neurologisch syndroom een rol heft gespeeld."

Ihrer Meinung nach ruft Insulin dieselben Erscheinungen hervor, wie die oben für Glibenclamid beschriebenen.

8. Diskussion

An den aufgezeigten Beispielen wird die Problematik einer klaren Aussage über die Verursacherrolle von Polyneuropathien durch orale Antidiabetika ersichtlich. Die Meinungen gehen auseinander und die Diskussion hierüber ist noch nicht abgeschlossen.

Joslin(47) glaubte noch 1946, die diabetische Neuropathie sei in fast allen Fällen Folge eines schlecht eingestellten, unkontrollierten Diabetes.

Goodman et al.(30) schlossen sich einige Jahre später dieser Meinung an.

Andererseits ist für Ellenberg(27) die Ätiologie der diabetischen Neuropathie noch völlig im dunkeln.

Es könnte auch sein, daß die Neuropathie nicht als Produkt von z.B. Stoffwechselkrankheiten, sondern als eigenständiges Phänomen der vorgegebenen Erbkrankheit gewertet werden müsse(91).

In diesem Sinn sind auch die Äußerungen von H.Mehnert(91) über die Genese der Mikroangiopathie beim Diabetes mellitus zu werten.

Mannigfaltige andere Krankheiten können beim Diabetiker zu Polyneuropathien führen. Für Schrader A.(91) erhebt sich die Frage, "warum sich bei anderen Diabetes-kranken mit vergleichbaren Belastungen nicht ebenfalls neurologische Ausfallerscheinungen entwickelt haben, ein Teil der Patienten ohne faßbaren Anlaß

neurologisch erkrankte, oder sich hartnäckige Polyneuropathien erst nach optimaler Einstellung einer zuvor schlechten Stoffwechsellage unter Insulin entwickelten ?"

" Gefäßtheorien" und" Stoffwechseltheorien", immunologische, allergisch-hyperergische Vorgänge, wurden für die Ursache der Polyneuropathien ins Feld geführt(86,91). Jedoch: " Das Ursachenspektrum der Polyneuropathien unterliegt einem ständigen Wandel. Neugewonnene Erkenntnisse, neuentwickelte Untersuchungsverfahren, aber auch neu eingeführte toxische Substanzen sowie medizinisch diagnostische Modeströmungen sind hierfür verantwortlich wie besondere Gegebenheiten oder allgemeine, vom Zeitgeist diktierte Bedingungen" (Scheid, W. 86).

Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die von der UGDP (103) aufgestellte Behauptung, das orale Antidiabetikum Tolbutamid sei für die vermehrte kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich zu machen. Von vielen Autoren, wie auch von Mehnert(67).Jahnke et al.(45) und Haslbeck(38) wird diese Meinung aber nicht geteilt, aus Gründen, die hier nicht näher ausgeführt werden sollen.

Es gibt aber, um wieder auf die Polyneuropathien zurückzukommen, eine große Anzahl ursächlicher Faktoren, die gut bekannt sind. Als Beispiele seien ein von Schrader H. (93) angeführter Fall eines Guillain-Barré-Syndroms, das nach einer Cholerenschutzimpfung auftrat, oder die von Lederbogen K. (55) erwähnte Landry'sche Paralyse (akute Polyneuropathie) nach Sulfonamidbehandlung genannt.

W. Scheid (86) meint jedoch selbstkritisch zu diesem Punkt: "Eine Zusammenstellung des eigenen Krankengutes seit dem Jahre 1950 lehrt eindrucksvoll, daß trotz eines engmaschigen Netzes diagnostischer Verfahren immer noch ein Teil der Polyneuropathien in seiner Herkunft ungeklärt bleibt".

Auch A. Schrader (92) ist dieser Meinung und führt aus, daß die Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie noch weiterer Abklärung bedarf.

Ob ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus als erhöhter Angriffspunkt von oralen Antidiabetika gelten darf und dadurch auch eher Polyneuropathien ausgelöst werden, ist nach dem oben Gesagten fraglich.

Einen Einfluß der Glukosetoleranz auf die diabetische Polyneuropathie haben dagegen B. Neundörfer und B. Fischer (74) festgestellt. Es besteht nach ihren Angaben eine statistisch signifikante Beziehung zwischen

einem pathologischen Glukosetoleranztest (Zweistundenwert über 140%) und einer Minderung der Achillessehnenreflexe.

Neben den schon oben angeführten Autoren, die eine sichere Verursacherrolle von oralen Antidiabetika für Polyneuropathien annehmen, sind weitere zu erwähnen, die diese Problematik zumindest diskutieren.

Bartelheimer (9) stellt die Frage, ob propter oder post Invenolgabe eine von ihm geschilderte Encephalomyelitis verursacht wurde.

Pannekoek (76) berichtet, Hautausschläge würden bekanntlich als Nebeneffekt von Carbutamidgaben auftreten. Diese könnten auch Vorläufer von Landryscher Paralyse und Encephalomyelitiden sein, falls Carbutamid nicht abgesetzt würde.

Übertrieben hohe Gaben von Carbutamid verursachten nach Ridolfo und Kirtley (83) geistige "Verwirrung", die aber sofort zurückginge, nachdem die Dosis gesenkt würde.

Schneider J.A. (88) meint, daß die zentralen und peripheren Nebenerscheinungen des Chlorpropamids eher auf die direkte Reaktion des Medikamentes selbst, als auf die durch es herbeigeführte Hypoglykämie zurückzuführen sei.

Goor und Schreuder(31) glauben, Nadisan habe zumindest das Auftreten der diabetischen Polyneuropathie beschleunigt, vielleicht sogar ausgelöst.

Andere Autoren lehnen jedoch die Verursacherrolle von Polyneuropathien durch orale Antidiabetika ab.

Achelis und Hardebeck(1) glauben, die zentralnervösen Erscheinungen stehen möglicherweise doch mit der blutzuckersenkenden Wirkung der Sulfonamide im Zusammenhang. Auch Haller und Strauzenberg(37) gehören in den Kreis derjenigen, die das Auftreten von Neuropathien ursächlich der Änderung der Stoffwechsellage zuschreiben und nicht den Sulfonylharnstoffen direkt.

Csapó und Hodi(18) schließen sich dieser Meinung an. Tatsächlich konnten in den letzten Jahren keinerlei neue orale Antidiabetika ursächlich für die Auslösung von Polyneuropathien angeschuldigt werden. (DIMDI, 20).

Die Diskussion zur Frage der Toxizität von Biguaniden ist soweit abgeschlossen. Noch 1966 konnte Berger(11) schreiben: "Die bei Diabetikern unter Biguanidtherapie beschriebenen Milchsäurelaktatazidosen sind nicht als Folge der Therapie anzusehen, sondern durch schwere konsumierende Krankheiten oder Niereninsuffizienzen bedingt. Siehe dazu auch Plouvier(78) und Mehnert(64).

Mittlerweile ist man von dieser Meinung abgerückt und die Biguanide sind in Mißkredit geraten. Seit dem 1. Juli 1978 dürfen Phenformin und Buformin in Deutschland nicht mehr verschrieben werden, nur noch mit Einschränkungen das Metformin.

Metformin nimmt offensichtlich eine Sonderstellung ein, da es weder metabolisiert noch in irgendeinem parenchymatösen Organ gespeichert werden soll(11).

Überraschenderweise haben die Biguanide in keinem der Tierversuche Polyneuropathien ausgelöst. Auch die Sulfonylharnstoffe ergaben im Tierversuch kaum Anhaltspunkte, als auslösendes Agens von Polyneuropathien zu wirken. Diese Problemstellung wurde möglicherweise noch gar nicht untersucht. Eine adäquate Aussage würden ja ohnehin nur Tiere bieten, die einen Diabetes hätten und dann mit oralen Antidiabetika gefüttert würden.

Die auftretenden zentralnervösen Störungen beim Menschen dürften zum Großteil auf die zu hohe Dosierung der oralen Antidiabetika zurückzuführen sein. Dagegen treten aber vornehmlich nach Carbutamid- und Chlorpropamidbehandlung schon in normalen Dosen zentralnervöse Störungen auf. Diese beiden Medikamente sind wiederum von K.Mayer(63) eindeutig als Auslöser von Polyneuropathien eingestuft worden. Sie sollten aus diesem Grunde nicht mehr verordnet werden.

Für Nadisan(BZ 55) ist wohl dieselbe Forderung zu stellen;zumindest muß es unter strenger Kontrolle verabreicht werden. Die unter Glibenclamidtherapie auftretenden Neuropathiefälle sind zwar selten, aber auch hier muß eine strenge Kontrolle der Nebenwirkungen gefordert werden.

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann man einem allgemeinen Verbot der oralen Antidiabetika nicht das Wort reden. Die bei der Therapie auftretenden neuropathischen Erscheinungen mahnen aber zur sorgfältigen Kontrolle der erkannten Nebenwirkungen.

Für Carbutamid gibt es sicherlich keine Indikation mehr,da es neben vielen anderen Nebenwirkungen auch zentral-und periphernervöse Erscheinungen in Form von Polyneuropathien auslöst. Carbutamid wurde in den USA schon 1956 aus dem Handel gezogen.

Fernerhin sollte man bedenken, daß möglicherweise manche Polyneuropathien gar nicht auftreten müßten, stellte der behandelnde Arzt die entsprechende Indikation für eine adäquate Therapie. Es sollte ja nur dann ein orales Antidiabetikum verordnet werden, wenn die Diät alleine zu keiner Besserung des Krankheitsbildes führt. Siehe dazu auch (19,42,87, 94,100,107).

"Die Verabreichung nicht indizierter oraler Antidiabetika ist ja nicht als therapeutischer Schönheitsfehler zu betrachten, sie kommt einem Kunstfehler gleich" (Mehnert,64).

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die ärztliche Aufgabe,einen latenten Diabetes mellitus frühzeitig zu erkennen, um durch entsprechende Maßnahmen wie z.B. Verordnung von Diät und körperlicher Ertüchtigung, das Vollbild der Krankheit gar nicht erst aufkommen zu lassen.

Viele Fragen bezüglich der Genese und Pathologie von Polyneuropathien bei Diabetes mellitus bleiben noch offen. Die Aussage des Arztes Aretaios von Kappadokien(100 v. Chr.) " der Diabetes ist eine rätselvoller Krankheit"(96) wird auch in Zukunft nicht so schnell an Gültigkeit verlieren.

1. Achelis, J.D.
Hardebeck, K. : Über eine neue blut-
zuckersenkende Substanz
Dtsch.med.Wschr. 80(1959)
1452-1455
2. Arzneimittelkommission
der Deutschen Ärzteschaft: Strenge Indikations-
stellung bei Biguanid-
anwendung. Dtsch. Ärztebl.
11(1977), 709
3. Assan, R. : Les Hypoglycémisants oraux.
Gaz.méd. franc.(1976)
529-546
4. Bänder, A. et al. : Zur Pharmakologie von
HB 419 Arzneimittelforschung
19(1969) 1363-1368
5. Bänder, A. et al. : Über die orale Behandlung
des Diabetes mellitus
mit n-(4-Methyl-benzol-
sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
(D 860) Dtsch.med.Wschr. 81
(1956), 823-848

6. Bally,C. et al. : Oral antidiabetics
Therm.Umsch.
36/11(1979)
1000-1003
7. Bank,S. et al. : A trial of glycodi-
azine(Gondafin-Lycanol)
in the management of
adult-onset ketosis-
resistant diabetes.
S.Afr.med.J. 39/44
(1965) ,1117-1118
8. Bartelheimer,H. : Gesichtspunkte zur
heutigen Diabetestherapie
Münch.med.Wschr.100
(1958), 133
9. Bartelheimer,H. : Letal verlaufende
Encephalomyelitis
post oder propter
N1-sulfanilyl-N2-n-
butylcabamid-Therapie
eines Diabetes?
Ärzt1.Wschr.12(1957)
283-285

10. Beaser, S.B. : Oral treatment of diabetes mellitus- J.Amer.Med.Ass. 187 (1964) 887-893
11. Berger, W. et al. : Die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus mit Biguaniden. Schweizer.med.Wschr. 96/40 (1966) 1335-1341
12. Bischoff, A. : Diabetische Neuro- pathie. Dtsch.med.Wschr. 93 (1968) 237-241
13. Bodechtel, G. : Differentialdiagnose neurologischer Krank- heiten. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3.Aufl. (1974) 6-50
14. Breneman, J.C. : Clinical use of tolbut- amide (orinase) in office and home care of diabetics. J.Amer.Med.Ass. 164 (1957) 627-633

15. Clemens, R. : Die diabetische
Polyneuritis.
Die Medizinische Welt, 27
(1976)
1605
16. Constam, C.R. : Erfahrungen bei der Be-
handlung labiler Zucker-
kranker. Dtsch. med. Wschr.
87 (1962)
2184-2188
17. Council on Drugs : A new oral hypoglycemic
agent (Tolazamide)
J. Amer. med. Ass. 198
(1966)
308-309
18. Csapô, G.
Hódi, M. : Carbutamide
The Lancet I.
(1966)
824

19. Danielson,M.et al.: Who needs oral anti-diabetics? Lakartidningen 76/40 (1979) 3377-3379
20. DIMDI : Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information.Postfach420580 5Köln41
21. Dipalma,J. : Drill's Pharmacology in Medicine,third edition.The Blakiston Division Mc Graw Hill Book Company (1965) 1174
22. Domanowsky,K.et al. : Über die Nebenwirkungen der oralen Diabetes-Therapie mit besonderer Berücksichtigung eines Falles von schwerster allergischer Polyneuritis. Med.Klin. 12 (1958) 459-462

23. Dubach, U.C.
Bückert, A. : Recent Hypoclycemic
Sulfonylureas, Mechanisms
of Action and Clinical
Indications
Hans Huber Publishers
Bern, Stuttgart, Vienna
(1971)
24. Duus, P. : Neurologisch-topische
Diagnostik
Georg Thieme Verlag
Stuttgart
(1976)
67
25. Dyck, P.J. : Pathologic alterations of
the peripheral nervous
system of man. In: Peripheral
neuropathy, Bd. I, hrsg. von
P.J. Dyck, P.K. Thomas, E.H.
Lambert. Saunders
26. Ellenberg, M. : Diabetic neuropathy pre-
cipitating after institution
of diabetic control
Am. J. of the medical
sciences. 236, (1958)
466-471

31. Goor, C.
Schreuder, Th. R. : Polyneuritis nach
Gebrauch von Nadisan.
Hippokrates, Stuttgart 28,
(1957)
657
32. Greenhouse, B. : Clinical experience
with chlorpropamide
Am. N. Y. Acad. Sci. 74
(1959)
643-650
33. Gross, R.
Schölmerich, P. : Lehrbuch der Inneren
Medizin. F. K. Schattauer-
Verlag, New York (1977),
fünfte, völlig neu be-
arbeitete Auflage
1061-1066
34. Habermann, E.
Löffler, H. : Spezielle Pharmako-
logie als Basis der
Arzneitherapie
Springer Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York
(1975)
212-218

35. Haeckel, R. et al. : Hydrazonopropionic acids, a new class of non-hormonal hypoglycemic compounds. Biochem. Soc. Trans. 7 (1979) 749-752
36. Hallen, O : Klinische Neurologie. Unter Mitarbeit von P. Marx u. B. Neundörfer Berlin, Springer Verlag (1975), 2. Auflage, 271-276
37. Haller, H.
Strauzenberg, E. : Orale Diabetestherapie Edition Leipzig (1966) 264-266
38. Haslbeck, M. : Neuere Gesichtspunkte der Therapie mit oralen Antidiabetika Wien. Med. Wschr. (24) 1979 689-695

39. Haslbeck,M. : Orale Diabetestherapie:
wann,womit,wie lange?
Med.Welt,31(24) (1980)
911-915
40. Hebold,G. et al. : Verträglichkeitsprüfung
von HB 419 im Tier-
versuch. Arzneimittel-
forschung 19 (1969)
1404-1413
41. Hepp,K.D. : Diabetes mellitus bei
endokrinen Erkrankungen.
In:Diabetes mellitus,
9.Band Mergentheimer
Stoffwechseltagung.
(Boecker,W.ed.)
Georg Thieme Verlag Stutt-
gart,(1977)
137
42. Howard,W.J. et al. : Oral hypoglycemic drugs:
should they be used?Two
views. Ariz.Med. 35
(1978)
549-551

43. Hoff, F. : Indikationen und Ergebnisse
der oralen Diabetesbehand-
lung. Dtsch.med.Wschr.83
(1958)
1253-1268
44. Jackson, D.
Oakley, W. : Chlorpropamide in the
treatment of diabetes Mellitus.
Lancet II (1959)
752
45. Jahnke, K. et al. : Kein Risiko bei Tolbutamid-
Therapie des Diabetes.
Deutsches Ärzteblatt 28
(1970)
2204
46. Janzen, R. : Neurologische Leitsymptome
innerer Krankheiten.
Münch. med. Wschr. 121
(1979)
681-685

47. Joslin,E.P.et al. : The treatment of Diabetes mellitus,8 th ed. Philadelphia: Lea u.Febiger, (1946)
48. Kaliszan,R.et al.: QSAR studies in a series of new hypoglycemic sulfonamides. Pharmazie34 (1979) 246-247
49. Kiese,M.et al. : Lehrhilfe für Arzneimittelverordnung mit Rezeptierkurs.Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät der Universität München- (1976) 181-186
50. Kloos,G. : Grundriß der Psychiatrie und Neurologie- R.Müller u.Steinicke, München (1972) 9.Auflage 190-191

51. Koopmann,C. : Internationales Biguanid-symposium am 12.und 13. Mai 1960 in Aachen.
Hrsg.:F.Bertram und G. Michael,Georg Thieme Verlag,Stuttgart.(1960)
130-139
52. Kühnlein,E. : Die Insulintherapie und Erfahrungen mit dem oralen Antidiabetikum Invenol
Med.Klin.51 (1956)
448
53. Kuschinsky,G.
Lüllmann,H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie,6.überarbeitete Auflage.
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1974)
176-178
54. Láhoda,F.
Ross,A. : Basistext zur neurologischen Untersuchung,Lehmann-manumed Tb (1975)
60

55. Lederbogen, K. : Akute Polyneuritis nach Sulfonamidbehandlung Ther. Gegenw. 95 (1956) 422
56. De Looff, A.J.A.
Van Proosdij, C. : Dokters, diabetes en doodsgevaar Ned. TiJdSchr. Geneesk. 121/149 (1977) 1945-1948
57. Maier, E. : Todesfall unter per-oraler Diabetesbehandlung mit Oramil (N1-Sulfanil-N2-n-butyl-carbamid). Z. inn. Med., Leipzig, 12 (1957) 567-570
58. Malaisse, W.J.
Pirart, J. : Diabetes Proceedings of the eight Congress of the Diabetes Federation, Brussels, July 15-20, (1973) Excerpta Medica, Amsterdam (1974), American Elsevier Publishing Company, Inc. New York

59. Mallins,J. : Clinical Diabetes Mellitus
 Eyre and Spottiswoode.
 London (1968)
 211-242
60. Mannheimer
 Autorenkollektiv : Nervenheilkunde,
 Mannheimer Antwortkatalog
 zum GK 3,Band 5,
 3.Auflage
 53-59
61. Maske,H. : Oral wirksame Antidiabetika
 Bearbeitet v.W.Aumüller et al.
 ≙Handbuch der experimentellen
 Pharmakologie, Springer Verlag
 Berlin, (1977) XVI S.1,Bl.732
62. Matz,R. : Lactic Acidosis
 Lancet (1977) 2/8034
 400
63. Mayer ,K. : Neurologische Symptome:
 Folge von Arzneimittelschäden.Euromed 16(1976)
 474-475

64. . Mehnert, H. : Differentialtherapie mit
oralen Antidiabetika
Der Internist 12 (1971)
468-475
65. Mehnert, H. : Clinical Use of Biguanides
Diabetes, Proc. Seventh
Company of internat. Diabetes
Fed. (Rodriguez, R.R., Vallance-
Owen, J., eds.)
Excerpta Medica Amsterdam
(1971)
736
66. Mehnert, H. : Grundlagen und Indikation
der kombinierten oralen
Diabetesbehandlung mit
Sulfonamid- und Biguanid-
präparaten.
Diabetes mellitus (Beringer, A.,
Deutsch, E., eds.)
Verlag der Wiener Medizin.
Akademie, (1969)
101

67. Mehnert, H.
Förster, H. : Stoffwechselkrankheiten,
Biochemie und Klinik
Georg Thieme Stuttgart
(1980)
318-320
68. Mehnert, H.
Karg, Elf. : Glibenclamid (HB 419),
ein neues orales Anti-
diabetikum der Sulfonyl-
harnstoffreihe.
Dtsch. Med. Wschr. 94.
(1969)
819
69. Mehnert, H.
Schöffling, K. : Diabetologie in Klinik
und Praxis
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1974)
413-426
70. Mirouze, J. : Die oralen Antidiabetika
Münch. med. Wschr. 119
(1977)
1203-1208

71. Mukerjee, S. S. et al. : Chronic toxicity studies of a hypoglycemic compound: centperalone in rats and rhesus monkeys Indian J. Exp. Biol. 17 (1979) 1346-1349
72. Mumenthaler, M. : Neurologie 4. neu bearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1973) 300-315
73. Neundörfer, B. : Differentialtypologie der Polyneuritiden und Polyneuropathien. Springer Verlag Berlin (1973)
74. Neundörfer, B.
Fischer, B. : Polyneuropathie und pathologische Glukosetoleranz. Medizinische Welt, Bd. 28/Heft 9, (1977) 408-412

75. Pannekoek, J.H. : Side Effects of Drugs
A Survey of Unwanted
Effects of Drugs, Reported
in 1965-1967 VO.VI
Hrsg.: L. Meyler und A.
Herxheimer, Excerpta Medica
Foundation Amsterdam
(1968)
422-432
76. Pannekoek, J.H. : Meyler's side effects
of drugs. A survey of un-
wanted effects of drugs
reported in 1972-1975
Excerpta Medica, Amster-
dam, Oxford, American
Elsevier Publishing Co.
inc., New York (1975)
904 -927
77. Pfeiffer, E.F. : Handbuch des Diabetes
Mellitus. Pathophysiologie
und Klinik
J.F. Lehmanns Verlag
München (1971) Band II
607-630

78. Plouvier, B. et al. : Cécité neuro-paralytique
révélatrice d'une acidose
lactique
Ann. Med. interne
129/3 (1978)
197-198
79. Poeck, K. : Neurologie. Ein Lehrbuch
für Studierende und Ärzte
4. neu bearbeitete Auf-
lage, Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New
York, (1977)
331-347
80. Pschyrembel, W. : Klinisches Wörterbuch,
252. Auflage
Walter de Gruyter
Berlin-New York (1975)
965-966
81. Purtscher, E. : Erkrankung der Sehnerven
im Verlauf einer per-
oralen Diabetesbehand-
lung. Wien. klin. Wschr. 69
(1957)
340

82. Recknagel, K. : Diabetes mellitus-
BZ 55,D 860 und Glukagon.
Die medizinische Welt
Stuttgart, (1956)
1633-1638
83. Ridolfo, A.S.
Kirteley, W.R. : Clinical experiences
with carbutamide, an
orally given hypoglycemic
agent.
Amer. Med. Ass. J.
160, (1956)
1285-1288
84. Roe, P.F. : Trial of a new oral
antidiabetic drug
(glycodiazine).
J. Irish. med. Ass. 56/ (1965)
183
85. Rull, J.A. et al. : Long term treatment of
asymptomatic diabetes;
Adv. Exp. Med. Biol.
119 (1979)
401-405

86. Scheid, W. et al. : Lehrbuch der Neurologie
4. neubearbeitete und erweiterte Auflage.
Georg Thieme Verlag
Stuttgart-New York
(1980)
887-985
87. Scherstén, B. et al. : " Peroral antidiabetics:
why, when and how?"
Lakartidningen 76/46
(1979)
4099-4100
88. Schneider, J.A. et al.: The pharmacology of
chlorpropamide. Annuals
of the New York Academy of
Sciences, 74 (1959)
427-440
89. Schneider, T.
Lopis, S. : HB 419 (Glibenclamide)
in the treatment of diabetes
mellitus, S. Afr. med. J. 43
(1969)
981-983

90. Schöffling, K. et al. : Verlauf des Diabetes mellitus unter der Behandlung mit oralen Antidiabetika und Insulin. Ergebnisse einer retrospektiven Studie. Referat, 10. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 8.-10.5.1975 Ulm/Donau 1-31
91. Schrader, A. : Klinisch-pathogenetische Aspekte der diabetischen Polyneuropathie. Münch.med.Wschr. 114 (1972) 2017-2024
92. Schrader, A. : Die diabetische Polyneuropathie. Stand und Ausblick. Med.Welt, 31(24) (1980) 916-919
93. Schrader, H. : Ein Fall von Guillain-Barré-Syndrom nach Cholerashutzimpfung. J.Neurol. 209 (1975) 69

94. Shumann,C.R. : When-and how-to use
an oral agent.
Med. Times,108 (1980)
85-86
95. Siegenthaler,W. : Klinische Pathophysiologie
2. überarbeitete und er-
weiterte Auflage,Georg
Thieme Verlag Stuttgart
(1973)
952-959
96. Der Spiegel : Volksseuche Zuckerkrankheit
30.Jahrgang,Nr.44
(1976)
74-87
97. Stowers,J.M.: Oral treatment in diabetes
Clin.Endocr.Metab.3(1972)
721-750
98. Suchenwirth,R. : Taschenbuch der Klinischen
Neurologie.
Gustav-Fischer-Verlag
Stuttgart (1975)
68-69

99. Südhof, H. et al. : Spätkomplikationen des Diabetes mellitus in Abhängigkeit von d. vorausgegangenen Therapie.
Med. Welt 12 (1963)
621-625
100. Tatón, J. et al. : Indications and contra-indications to the diabetic mellitus therapy by biguanide derivatives in the light of the metabolic and epidemiologic studies (author's transl.).
Przegląd lekarski 36 (1979)
553-557
101. Tolomelli, E.
Bacci, E. : Experience cliniche sull'attività della N1-(4 metilbenzensulfonil)-N2-n. Butilurea nel diabete mellito umano
Rassegna di Clinica Terapia a Science Affini (Roma) 56 (1957)
1-16

102. Turkington, R.W. : Encephalopathy induced
by oral hypoglycemic drugs.
Arch. Internal Med. 137,
(1977)
1082-1083
103. UGDP-Study : Diabetes 19 (Suppl. 1u.2)
(1970)
104. Vandeweghe, M.
Vermeulen, A. : Eerste ervaringen met een
nieuw oraal antidiabeticum,
het Glibenclamide (HB 419)
Tijdschr. v. Geneeskunde 26
(1970)
103-106
105. Verdonck, L.F. et al. : Buformin concentrations
in a case of fatal lactic
acidosis.
Diabetologia, 20(1) 1981
45-46
106. Walker, J.B. : Chlorpropamide
Lancet II (1958)
641

107. Walter-Sack, I.
et al.: Diabetesbehandlung ohne
Biguanide.
Münch. Med. Wschr. 121
(1979)
1109-1112
108. Wild, H.
Linden, H.W. : Klinische Beobachtungen
über Schädigungen des
peripheren Nervensystems
in der Leber bei Diabetikern
unter der Behandlung mit
Sulfonylharnstoff.
Dtsch.med.Journal 10
(1959)
286-292



Rathay, Bernhard

Orale Antidiabetika als auslösendes Moment von
Polyneuropathien bei Diabetes mellitus?

Die Schwierigkeit, beim gestellten Thema zu adäquaten Ergebnissen zu kommen, zeigen Berichte von Autoren, die keine neuropathischen Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika beim Menschen feststellen konnten. Auch im Tierversuch konnte zu dieser Frage keine positive Antwort gefunden werden, dies gilt sowohl für die Biguanide als auch mit Einschränkung für die Sulfonylharnstoffe. Einen relativ großen Raum nehmen die zentralnervösen Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika ein. Als Auslöser werden vor allem Glycodiazin, Carbutamid, Biguanide, Chlorpropamid und in weniger starkem Maße die neueren Präparate wie Glibenclamid, Glibornurid, Glipizid, Gliguidon und Glisoxepid diskutiert.

Zur eigentlichen Thematik liegen wenig stichhaltige Exzerpte vor. Dennoch sind gerade die Nebenwirkungen von Nadisan (BZ 55), Carbutamid, Chlorpropamid und mit Einschränkung von Glibenclamid (HB 419), beachtenswert und erfordern aus diesem Grund eine strenge Indikationsstellung.

Carbutamid sollte wegen der vielen Nebenwirkungen nicht mehr verordnet werden.

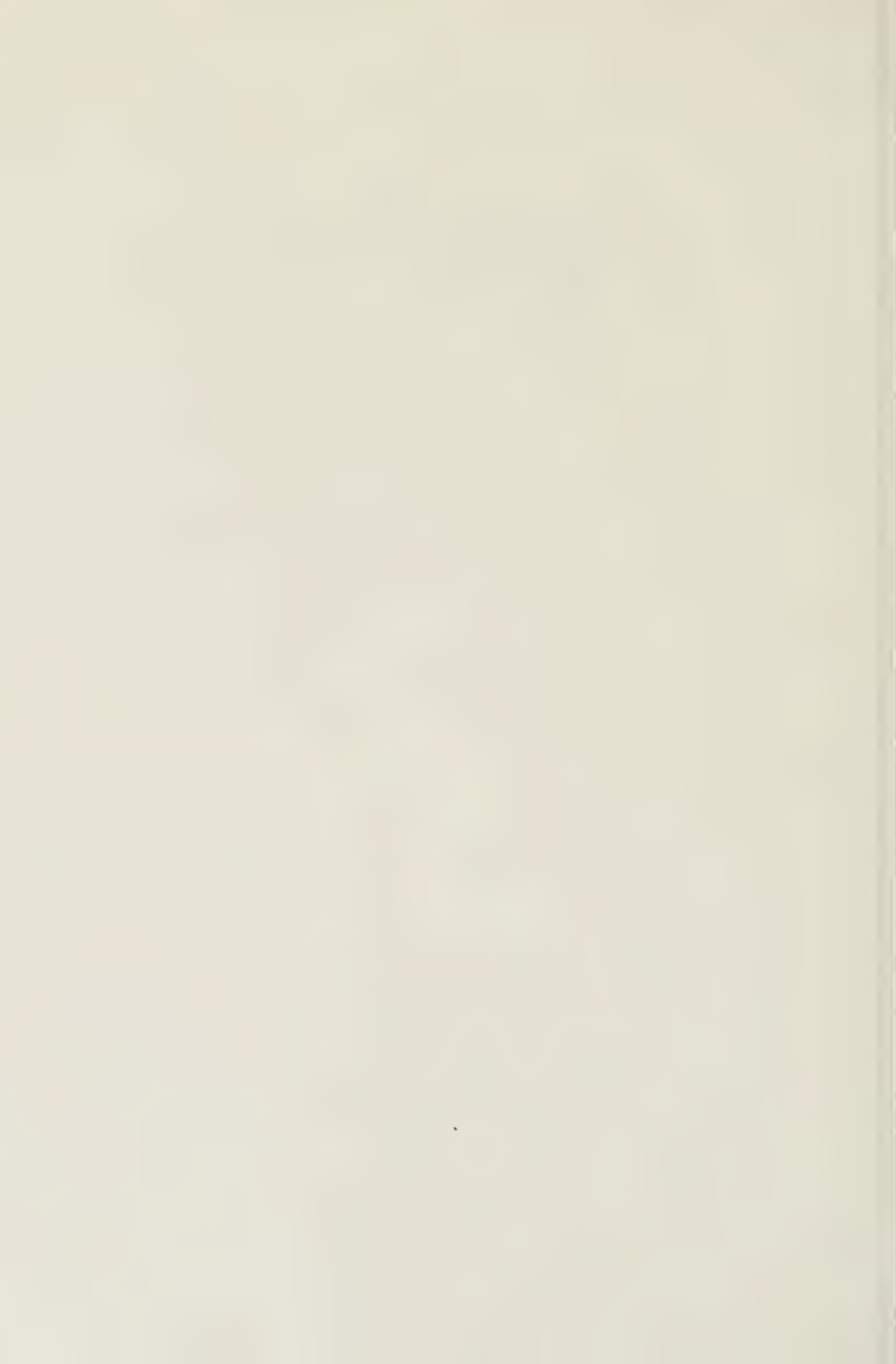
Die Biguanide verursachen beim Menschen keine Polyneuropathien, sie sind aber primär wegen der Verursachung von Laktatazidosen, mit Ausnahme von Metformin, in Deutschland nicht mehr im Handel.



Meiner lieben Frau Cornelia
und meinen Eltern gewidmet



Ich danke Herrn Prof.Dr. F. Láhoda
für die Überlassung des Themas und
seine freundliche Unterstützung bei
dessen Bearbeitung.



Lebenslauf

Am 29. Oktober 1948 wurde ich als Sohn des Alfons Rathay und seiner Ehefrau Katharina, geb. Wittkowski, in Demmingen, Kreis Heidenheim, geboren. Von 1955-1959 besuchte ich die Volksschule in Bolheim, Kreis Heidenheim, von 1959-1965 das Maristengymnasium in Furth bei Landshut. 1965 trat ich in den Orden der Maristenschulbrüder ein und studierte ein Jahr lang ordensinterne Fächer. 1966-69 Weiterstudium am Maristenkolleg/Mindelheim (Schwaben). 1969 Abitur in Mindelheim. Von 1969-71 Tätigkeit als Heimerzieher und Aushilfslehrer in Cham und Mindelheim. Außerdem Fernstudium in Theologie und seit 1971 Immatrikulation an der Universität München im selben Fachgebiet. 1972 erfolgreicher Abschluß des Theologiestudiums mit der "Missio canonica", im selben Jahr WS72/73 Beginn des Medizinstudiums. Approbation im Mai 1979. Von Juli 1979-September 81 Tätigkeit im PLK Weinsberg, zugleich ärztlicher Leiter des Drogenzentrums Unterland e.V. in Züttlingen/Möckmühl. Seit Oktober 1981 an der Universität Ulm in der Neurologie tätig.

Giengen, den 24.4.82

